

7. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. Endothelial dysfunction in hypertension. e.a. // J. Nephrol. – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 205-210.
8. The impact of heavy passive smoking on arterial endothelial function in modernized Chinese. Woo K.S., Chook P., Leong H.C. e.a. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 1228-1232.
9. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // European Heart J. – 1997. – V. 18. – Suppl. E. – P. E19-E29.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ПОВЫШЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Сидоренко Г.И., Золотухина С.Ф., Ковкова А.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

The aim of this work is the dynamics investigation of endothelial functional activity, markers of inflammatory and homocystein concentration in blood of patients with unstable angina pectoris.

12 normal voluntaries without any clinical and electrocardiographic signs of ischemic heart disease (control group) have been underwent to veloergometric examination in order to eliminate coronary failure and Doppler examination of peripheral arteries to eliminate atherosclerosis of non - coronary localization. All biochemical and functional examinations have been performed to 19 patients with ischemic diseases and stable angina pectoris (age $54,1 \pm 2.8$ yrs). Homocystein in plasma is determined by means of high performance liquid chromatography with electrochemical detection.. Chromatographic analysis has been performed on chromatographer Waters (Milford, MA, USA). C-reactive protein concentration in blood serum by means of immune enzyme assay as marker of inflammation has been studied . For detection of endothelial functional activity the concentration of von Willebrand antigen factor has been determined.

On the 2nd – 3d days from the hospitalization homocystein concentration in blood plasma in patients with unstable angina pectoris – $21,4 \pm 3,7$ mkmol/l that is noteworthy higher than in patients with stable angina pectoris – $12,8 \pm 1,4$ mkmol/l. The changes of von Willebrand factor concentration have the analogous character.

On the 2nd -3d day of hospitalization of patients with unstable angina pectoris the mean level of CRP in blood serum is $8,8 \pm 2,54$ mg/l and in voluntaries and patients with angina pectoris it was significantly low -

2,05±0,3 mg/l and 0,50±0,12 mg/l respectively. The direct correlation between the degree of hyperhomocysteinemia and concentration of von Willebrand factor antigen has been detected on the 2nd and 3d day.

In patients with unstable angina pectoris the noteworthy high values of CRP and homocystein in comparison with not only normal donors but CID patients with stable angina pectoris have been marked. Hyperhomocysteinemia affected negatively on endothelial functional activity estimated by the degree of increasing of antigen factor von Willebrand concentration having the "acute-phased" character in this category of patients. The received data lets to make a conclusion that the determination of homocystein, CRP and factor of von Willebrand concentration may be used for prognosing of unstable angina pectoris course and determination of tactics of medicamentous and surgery treatment.

Острый коронарный синдром (ОКС) и входящая в его состав нестабильная стенокардия (НС), в частности; являются сложной клинической ситуацией, требующей незамедлительного проведения лечебных мероприятий. В основе патогенеза ОКС лежит дестабилизация атеросклеротической бляшки. С этой точки зрения представляется весьма важным поиск лабораторных критериев риска дестабилизации, которые могли бы служить для прогнозирования дальнейшего течения заболевания, так как содержание таких кардиоспецифических маркеров, как тропонин и МВ-фракция креатинфосфокиназы, при НС нередко остаются в пределах нормы.

Среди метаболических факторов риска в последнее десятилетие большое внимание привлекает гомоцистеин, повышенное содержания которого в плазме крови сопровождается разнообразными нарушениями функциональной активности эндотелия (1). Известно также, что гипергомоцистеинемия сопровождается увеличением риска развития осложнений ИБС. В экспериментальных условиях показано, что увеличение содержания гомоцистеина в системном кровотоке, способствует инициации воспалительных изменений в сосудистой стенке (2).

Развитие дестабилизации атеросклеротической бляшки в последние годы все чаще связывают с активностью протекающих в ней воспалительных процессов, о чем может свидетельствовать динамика содержания маркеров воспаления в крови больных с ОКС (3).

Целью работы явилось изучение динамики показателей функциональной активности эндотелия, маркеров воспаления и содержания гомоцистеина в крови больных НС.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 16 больных НС (9 мужчин и 7 женщин). Средний возраст обследуемого составил $56,4 \pm 1,2$ года. Критериями отбора являлись клинические и электрокардиологические признаки НС: затяжной приступ стенокардии (более 20 минут), если во время приступа или после него были зарегистрированы смещения сегмента ST в двух и более отведениях ЭКГ (более 0,1 мВ); изменение течения стабильной стенокардии (появление приступов в покое, снижение толерантности к нагрузке, учащение или увеличение продолжительности приступов), впервые возникшая стенокардия. В исследование не включали больных НС, имевших при поступлении явные признаки недостаточности кровообращения, с воспалительными заболеваниями, с высокой артериальной гипертонией рефрактерной к медикаментозному лечению. В контрольную группу было включено 12 здоровых добровольцев сопоставимого пола и возраста без клинических и электрокардиографических признаков ишемической болезни сердца (ИБС). Всем лицам контрольной группы проводили велоэргометрическое исследование для исключения скрытой коронарной недостаточности и доплеровское исследование периферических артерий для исключения атеросклероза некоронарной локализации. Кроме этого все биохимические и функциональные исследования были выполнены 19 больным ИБС обоего пола (средний возраст $54,1 \pm 2,8$ года) со стабильной стенокардией напряжения I-III функциональных классов.

Все пациенты получали стандартное лечение, включавшее на стационарном этапе внутривенное введение нитратов, гепарин, аспирин, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины. На этапе амбулаторного лечения – нитраты пролонгированного действия, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, витамин B₁₂ и фолиевую кислоту.

Гомоцистеин в плазме определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Хроматографический анализ проводили на жидкостном хроматографе Waters (Milford, MA, USA). В качестве маркера воспаления исследовали концентрацию СРБ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы DSL (США). Для оценки функциональной активности эндотелия определяли содержание антигена фактора фон Виллебранда тем же методом с помощью тест-системы фирмы Diagnostica Stago (США). Липидный профиль сыворотки крови на всех этапах наблюдения исследовали с помощью коммерческих наборов фирмы CORMAY (Польша).

Результаты и их обсуждение

Содержание гомоцистеина в плазме крови на вторые-третьи сутки от момента госпитализации в группе больных НС составило $21,4 \pm 3,7$ мкмоль/л, что было достоверно выше, чем у больных со стабильной стенокардией напряжения ($12,8 \pm 1,4$ мкмоль/л) и здоровых лиц ($12,4 \pm 1,8$ мкмоль/л). В последних двух группах, как следует из представленных данных, в настоящем исследовании не было обнаружено различий по средним значениям этого показателя. К моменту выписки из стационара (на 10-14-е сутки) концентрация гомоцистеина оставалась повышенной ($18,7 \pm 2,9$ мкмоль/л), достоверное снижение ее достигалось лишь через три месяца от момента госпитализации.

Изменения концентрации фактора фон Виллебранда носили аналогичный характер: максимальное повышение имело место на вторые-третьи сутки госпитализации ($182 \pm 27\%$ – у больных с НС, против $160 \pm 32\%$ – у пациентов со стенокардией напряжения и $122 \pm 24\%$ – у здоровых лиц), со снижением (недостоверным) к моменту выписки из стационара ($171 \pm 38\%$) и достоверной нормализацией к трем месяцам после выписки у 87,5% пациентов.

Средний уровень СРБ в сыворотке крови больных на вторые-третьи сутки госпитализации по поводу НС составил $8,8 \pm 2,54$ мг/л, в то время как у пациентов со стенокардией напряжения и здоровых добровольцев он был значительно ниже – $2,05 \pm 0,3$ мг/л и $0,50 \pm 0,12$ мг/л соответственно. К моменту выписки отмечалось значимое снижение концентрации СРБ в сыворотке крови обследованных пациентов ($3,22 \pm 1,8$ мг/л), которое оставалась практически без изменений к трем месяцам наблюдения.

Обнаружена прямая корреляционная связь между степенью гипергомоцистеинемии и содержанием антигена фактора фон Виллебранда на ($r_{1,2} = +0,69 \pm 0,22$; $p \leq 0,05$) на вторые-третьи сутки госпитализации.

Следует отметить, что у всех включенных в данное исследование больных к моменту выписки из стационара было достигнуто улучшение клинического течения заболевания, которое выражалось в уменьшении приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме нитроглицерина. При повторном суточном мониторинговании достоверно уменьшилась глубина и длительность ишемической депрессии сегмента ST–T. Достигнутая стабилизация состояния сохранялась в течение всего периода наблюдения за данной группой пациентов.

Таким образом, в нашем исследовании у больных НС отмечались достоверно более высокие значения показателей СРБ и гомоцистеина по сравнению не только со здоровыми донорами, но и с больными хронической ИБС со стабильной стенокардией напряжения, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями (4). При этом гипергомоцистеинемия оказывала негативное влияние на функциональную активность эндотелия, оцениваемую по степени

повышения содержания антигена фактора фон Виллебранда, носившей «острофазовый» характер у этой категории пациентов. Фактор фон Виллебранда, содержащийся в клетках эндотелия и тромбоцитах, высвобождается в системный кровоток при повреждении эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов. Взаимодействуя с тромбоцитарным гликопротеином Ib, он опосредует механизм адгезии тромбоцитов к месту повреждения, а также способствует их агрегации в кровяном русле, соединяясь с гликопротеином P_{IIb}/IIIa. По данным ряда исследований повышенный уровень этого маркера связан с риском развития инфаркта миокарда и внезапной смерти у больных ИБС (5).

В недавнем исследовании, выполненном на 184 пациентах (средний возраст 75±7 лет), с острым инфарктом миокарда, у которых в анамнезе (21 месяц) проводилось изучение содержания гомоцистеина и сопоставление его с последующим развитием осложнений показано, что степень гипергомоцистеинемии высокодостоверно коррелировала с частотой реинфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смертью. При этом прирост содержания гомоцистеина в плазме крови только на 1 мкмоль/л приводило к увеличению риска осложнений на 8,2% (6).

Полученные в настоящей работе данные позволяют заключить, что определение содержания гомоцистеина, СРБ и фактора фон Виллебранда может быть использовано для прогнозирования течения нестабильной стенокардии и определения тактики последующего медикаментозного и хирургического лечения этой группы больных.

Литература

1. Bolander-Gouaille K. Focus on homocysteine and its metabolism. // 2002. - P. 35-39
2. Van Aken et al. Recurrent thrombosis and markers of inflammation // Thromb Haemost.- 2000.- Vol.83.- P.536-539.
3. Горбачева Е.В., Данилова Н.В., Шехян Г.Г. и др. // Рос. кардиолог. журнал. - 1999. - № 5. - С.57-62.
4. Либов И.А., Гулькина О.С. Влияние факторов воспаления на течение нестабильной стенокардии. // Лечащий врач – 2003. - № 6. - С. 4-6.
5. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S. et al. Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. //N. Engl. J. Med.- 1995.- Vol.332. – P. 635-641.
6. Bueno H., Dulin E., Juan H.D. et al. Homocysteine levels and prognosis after myocardial infarction in older patients. //Europ. Heart J. – 2003. - Vol. 24, Abstr. Suppl.; Aug/Sept.- P.454.